

Title	Integer Programming-based Methods for Computing Minimum Reaction Modifications of Metabolic Networks for Constraint Satisfaction( Abstract_要旨 )
Author(s)	Lu, Wei
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2015-03-23
URL	<a href="http://dx.doi.org/10.14989/doctor.k19112">http://dx.doi.org/10.14989/doctor.k19112</a>
Right	
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

( 続紙 1 )

京都大学	博士 ( 情報 学 )	氏名	魯 巍 (Wei Lu)
論文題目	Integer Programming-based Methods for Computing Minimum Reaction Modifications of Metabolic Networks for Constraint Satisfaction 代謝ネットワークの最小反応修正による制約充足のための整数計画法を用いた計算手法		
(論文内容の要旨)			
<p>本論文は、生体内における化学反応のなすネットワークである代謝ネットワークを改変して、特定の化合物を生成可能もしくは生成不可能にするために追加・不活性化すべき最小数の化学反応を求めるための計算手法について述べられており、6章から構成されている。</p> <p>第1章では、研究の背景と動機、既存研究、本論文で活用する整数計画法などについて説明するとともに、本論文で対象とする問題や提案する手法の意義、および、論文の構成について述べている。</p> <p>第2章では、研究の対象である代謝ネットワークとその情報解析のための主要な方法論である代謝流束解析と基準モードについて概説するとともに、研究の技術的基盤となっている代謝ネットワークのブール関数によるモデル化、さらに、フィードバック頂点集合 (FVS) を用いた高速化手法について詳細に説明している。</p> <p>第3章では、ある生物種の代謝ネットワーク (対象ネットワーク)、新たに合成可能とすべき標的化合物、既知の化学反応を集めた参照ネットワークが与えられた時に、参照ネットワークから最小数の化学反応を選択し対象ネットワークに追加することにより標的化合物を合成可能とする最小反応追加問題 (MRI) をブール関数によるモデル化のもとで定式化し、この問題に対する整数計画法を用いた計算手法、さらに、それとFVSの組み合わせによる高速化手法を提案している。計算機実験により既存手法との比較を行って提案手法の有効性を示すとともに、MRIがNP完全であることを証明することにより整数計画法を用いることの妥当性を示している。</p> <p>第4章では、二個の生物種の代謝ネットワークと共通の標的化合物が与えられた時に、最小数の化学反応を両ネットワークにおいて同時に不活性化することにより指定された一方の生物種でのみ標的化合物を生成不可能とする、複数ネットワークに対する最小不活性化問題 (MKMN) を定式化している。定式化にあたってはブール関数に基づくものと基準モードに基づくものの二種類を用いて、それぞれに対して、整数計画法を用いた計算手法を提案している。さらに、ブール関数に基づく定式化では、FVSを用いた高速化手法と、その計算の一部を省略する近似的高速化手法も提案している。計算機実験によりこれらの提案手法の比較、評価を行うとともに、いずれの定式化においてもMKMNがNP完全となることを示している。</p> <p>第5章では、対象ネットワーク、新たに合成可能とすべき標的化合物と合成不可能とすべき標的化合物、参照ネットワークが与えられた時、ブール関数によるモデル化のもとで、不活性化する反応数と参照ネットワークから追加する反応数の合計が最小となる修正を対象ネットワークに対して行うことにより目的を達成する最小反応修正問題 (BRM) を定式化している。そして、整数計画法とFVSと組み合わせた計算手法と、その計算の一部を省略する近似的高速化手法を提案している。計算機実験により提案手法の有効性を評価するとともに、BRMがNP完全であることを示している。</p> <p>第6章は結論であり、本研究をまとめるとともに、今後の研究の方向性や課題について述べている。</p>			

注) 論文内容の要旨と論文審査の結果の要旨は1頁を38字×36行で作成し、合わせ

て、3,000字を標準とすること。

論文内容の要旨を英語で記入する場合は、400～1,100 wordsで作成し  
審査結果の要旨は日本語500～2,000字程度で作成すること。

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、代謝ネットワークを改変して与えられた制約を満たすようにするために追加・不活性化すべき最小数の化学反応の計算手法について述べたものであり、得られた成果は以下のとおりである。

(1) 有用微生物などに新たな機能を持たせることを目的として、その生物の代謝ネットワーク(対象ネットワーク)、新たに合成可能とすべき標的化合物、既知の化学反応を集めた参照ネットワークが与えられた時に、最小数の反応を参照ネットワークから選択して対象ネットワークに追加することにより標的化合物を生成可能とする最小反応追加問題をブール関数モデルのもとで定式化し、整数計画法とフィードバック頂点集合(FVS)を組み合わせた計算手法を提案した。そして、大腸菌の代謝ネットワークデータを用いた計算機実験により既存手法と比較した結果、より生物学的に妥当と考えられる解が現実的な計算時間で得られることを示した。

(2) 正常な細胞(もしくは菌)には大きな影響を与えず、他の細胞(菌)には致命的な影響を与えるような不活性化手法を与えることを目的として、二個の生物種の代謝ネットワークと標的化合物が与えられた時、最小数の化学反応を両ネットワークにおいて同時に不活性化することにより、一方の生物種でのみ標的化合物を生成不可能とする複数ネットワークに対する最小不活性化問題を提案し、ブール関数と基準モードのそれぞれに基づく二種類の定式化を与えた。いずれの定式化に対しても整数計画法を用いた計算手法を提案し、ブール関数に基づく定式化についてはFVSとの組み合わせによる高速化手法、および、その近似的高速化手法を提案した。そして、ビフィズス菌とウエルシュ菌の代謝ネットワークデータを用いた計算機実験によりこれらの提案手法の比較した結果、ブール関数に基づく近似的高速化計算手法が最も有効であるとの結論を得た。

(3) 微生物などの毒性を排除しつつ新たな機能を持たせること、もしくは、既知の代謝ネットワークと生物学的知見や実験結果との不一致を解消することを目的として、対象ネットワーク、合成可能とすべき標的化合物と合成不可能とすべき標的化合物、参照ネットワークが与えられた時、ブール関数モデルのもとで、合計で最小数の化学反応の不活性化と追加を行うことにより目的を達成する最小反応修正問題を定式化し、それに対する整数計画法とFVSを組み合わせた計算手法、さらに、その近似的高速化手法を提案した。そして、大腸菌の代謝ネットワークデータを用いた計算機実験により、提案手法が大規模ネットワークに適用可能であることを示した。

なお、上記で述べたいずれの問題についてもNP完全性を証明し、整数計画法を用いることの妥当性を示した。

以上、本論文ではバイオインフォマティクスにおける重要な研究課題である代謝ネットワーク解析に関して、新たな定式化、および、新規で有用ないくつかの計算手法を提案するとともに、実際の生物の代謝ネットワークデータを用いた計算機実験により、それらの有効性を示している。提案手法のいずれもが新規性、有用性、拡張性の高いものであり、当該分野の発展のために十分な寄与をしている。よって、本論文は博士(情報学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成

27年2月23日に実施した論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。

注) 論文審査の結果の要旨の結句には、学位論文の審査についての認定を明記すること。  
更に、試問の結果の要旨（例えば「平成 年 月 日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。」）を付け加えること。

Webでの即日公開を希望しない場合は、以下に公開可能とする日付を記入すること。  
要旨公開可能日： 年 月 日以降